

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **UPLIZNA**<sup>®</sup>

Inébilizumab pour injection

Solution à 100 mg/10 mL (10 mg/mL) pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Anticorps cytolytique dirigé contre le CD19

Fabriqué par :  
Horizon Therapeutics Ireland DAC  
70 St. Stephen's Green  
Dublin 2  
Irlande, D02E2X4

Date de l'approbation initiale :  
15 décembre 2023

Importé et distribué par :  
Horizon Therapeutics Canada  
9131 Keele St., Unit 4A  
Vaughan (Ontario) L4K 0G7  
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 271065

## DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

SANS OBJET.

### TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	12
7.1.3 Enfants .....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	12
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	14
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants .....	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives – Conclusion de l’essai clinique .....	14

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment .....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	15
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie .....	16
10.3	Pharmacocinétique .....	16
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>17</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>		<b>17</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>18</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	18
14.2	Résultat de l'étude.....	19
14.4	Immunogénicité .....	20
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>23</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

UPLIZNA (inébilizumab pour injection) est indiqué en monothérapie pour le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO), chez les patients adultes porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG).

Le traitement doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'Uplizna ont été étudiées chez un nombre limité de patients âgés ayant au maximum 74 ans (n = 6 patients ayant entre 65 et 74 ans). Les études cliniques menées sur Uplizna ne portaient pas sur un nombre suffisant de personnes âgées pour déterminer si ces patients répondent différemment au traitement par rapport aux patients plus jeunes. Voir les sections [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Uplizna est contre-indiqué chez les patients qui :

- Présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Ont des antécédents de réaction potentiellement mortelle à une perfusion d'Uplizna. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Sont atteints d'une infection grave et évolutive, y compris une infection chronique évolutive comme l'infection par le virus de l'hépatite B. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Sont atteints d'une tuberculose évolutive ou d'une tuberculose latente non traitée. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Ont des antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Se trouvent dans un état de grande immunovulnérabilité. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Sont atteints d'une tumeur maligne évolutive. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié, qui doit avoir accès au soutien médical nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions graves, notamment les réactions graves liées à la perfusion. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

#### Examens préalables à l'administration de la première dose d'Uplizna

Avant de commencer le traitement par Uplizna, effectuer un dosage des immunoglobulines sériques, une numération des lymphocytes B et une formule sanguine complète (FSC) comprenant la formule leucocytaire différentielle. Pour les patients présentant de faibles taux d'immunoglobulines sériques, consulter des experts en immunologie avant de commencer le traitement par Uplizna. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

#### *Dépistage du virus de l'hépatite B*

Avant de commencer le traitement par Uplizna, effectuer un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB). L'emploi d'Uplizna est contre-indiqué chez les patients atteints d'une infection évolutive par le VHB, confirmée par l'obtention de résultats positifs lors de la recherche de l'antigène de surface [AgHBs] et d'anticorps anti-VHB. Pour les patients non porteurs de l'AgHBs mais qui obtiennent un résultat positif lors de la recherche d'anticorps nucléocapsidiques de l'hépatite B [anti-HBc+] ou les patients porteurs du VHB [AgHBs+], consulter des hépatologues (spécialistes des maladies du foie) avant de commencer le traitement par Uplizna et pendant son déroulement. Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

#### *Dépistage du virus de l'hépatite C*

Les patients porteurs du virus de l'hépatite C (VHC) étaient exclus des essais cliniques sur l'inébilizumab. Un dépistage du VHC doit être effectué afin de détecter et de traiter cette infection avant de commencer le traitement par l'inébilizumab.

#### *Dépistage de la tuberculose*

Avant de commencer le traitement par Uplizna, évaluer la présence d'une tuberculose évolutive et d'une infection latente. Pour les patients atteints de tuberculose évolutive ou qui obtiennent un résultat positif lors du dépistage de la tuberculose et qui n'ont jamais reçu de traitement contre cette affection, consulter des spécialistes des maladies infectieuses avant de commencer le traitement par Uplizna. Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

#### *Vaccination*

Comme il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants, atténués ou non, durant le traitement et jusqu'à la reconstitution des lymphocytes B, tous les vaccins vivants, atténués ou non, dont un patient a besoin doivent lui être administrés conformément aux directives d'immunisation au moins 4 semaines avant de commencer le traitement par Uplizna. Voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

#### *Corticostéroïdes par voie orale*

Un traitement de corticostéroïdes par voie orale de deux semaines (plus une semaine de sevrage progressif) a été administré au début du traitement par l'inébilizumab (uniquement avant la première perfusion) lors de l'étude pivot.

## Examen et médication préalables à chaque perfusion

### *Évaluation des infections*

Avant chaque perfusion d'Uplizna, déterminer si le patient est atteint d'une infection d'importance clinique. Si c'est le cas, retarder la perfusion d'Uplizna jusqu'à la guérison de l'infection. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

### *Prémédication*

Des traitements particuliers doivent être administrés avant chaque perfusion d'Uplizna.

Le [Tableau 1](#) indique les traitements à administrer avant chaque perfusion d'Uplizna afin de réduire la fréquence et la gravité des réactions à la perfusion.

**Tableau 1 – Prémédication avant chaque perfusion d'Uplizna**

Type de prémédication	Voie d'administration	Exemples (ou équivalent)	Temps d'administration avant la perfusion d'Uplizna
Corticostéroïde	Voie intraveineuse	80 mg à 125 mg de méthylprednisolone	30 minutes
Antihistaminique	Voie orale	25 mg à 50 mg de diphenhydramine	30 à 60 minutes
Antipyrétique	Voie orale	500 mg à 650 mg d'acétaminophène	30 à 60 minutes

## **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

Uplizna est administré chez l'adulte par perfusion intraveineuse (voir le [Tableau 3](#)). Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Dose recommandée :

- Dose initiale : 300 mg par perfusion intraveineuse, suivis, 2 semaines plus tard, par une deuxième dose de 300 mg par perfusion intraveineuse.
- Doses suivantes (à partir de 6 mois après la première perfusion) : 300 mg par perfusion intraveineuse unique tous les 6 mois.

## **4.3 Reconstitution**

Examiner visuellement la solution d'Uplizna pour vérifier qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle n'a pas changé de couleur. Voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

Si la solution est trouble, contient des particules ou a changé de couleur, ne pas l'utiliser et communiquer avec le fabricant. Ne pas agiter le flacon.

- Se procurer un sac pour perfusion intraveineuse contenant 250 mL de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP. Ne pas utiliser d'autre solution pour diluer Uplizna.
- Prélever 10 mL d'Uplizna de chacun des 3 flacons contenus dans la boîte et transférer les 30 mL ainsi obtenus dans le sac pour perfusion intraveineuse de 250 mL. Mélanger délicatement la solution diluée par retournement. Ne pas agiter la solution.

- Jeter toute portion de solution non utilisée qui reste dans les flacons. Voir la section [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#).

Uplizna ne contient pas d'agent de conservation. Administrer la solution pour perfusion dès qu'elle est préparée. Si elle n'est pas administrée immédiatement, conserver la solution pour perfusion au maximum pendant 24 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C ou pendant 4 heures à température ambiante entre 20 °C et 25 °C avant le début de la perfusion. Voir la section [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#).

**Tableau 2 – Reconstitution**

Volume approximatif du sac pour perfusion intraveineuse	Volume d'Uplizna à ajouter au sac pour perfusion intraveineuse	Volume disponible approximatif	Concentration approximative par mL
250 mL de chlorure de sodium à 0,9 % USP	30 mL (10 mL de chacun des 3 flacons à 10 mg/mL contenus dans la boîte)	280 mL	1,07 mg/mL

#### 4.4 Administration

Uplizna doit être dilué avant l'administration. Voir la section [4.3 Reconstitution](#).

Avant le début de la perfusion intraveineuse, la solution de perfusion préparée doit être à température ambiante. Administrer Uplizna sous la supervision étroite d'un professionnel de la santé expérimenté, qui doit avoir accès au soutien médical nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions graves, notamment les réactions graves à la perfusion. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Administrer la solution préparée par voie intraveineuse avec une pompe à perfusion à un rythme croissant jusqu'à la fin, en environ 90 minutes, selon le calendrier indiqué au [Tableau 3](#). Administrer dans une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile à faible capacité de liaison protéique de 0,2 ou 0,22 microns.

**Tableau 3 – Débit de perfusion recommandé pour l'administration d'Uplizna lorsque le produit est dilué dans un sac pour perfusion intraveineuse de 250 mL**

Temps écoulé (minutes)	Débit de perfusion (mL/heure)
0 à 30	42
31 à 60	125
61 à la fin de la perfusion	333

Surveiller attentivement le patient pour détecter d'éventuelles réactions au cours de la perfusion et pendant au moins une heure après la fin de la perfusion.

#### 4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose d'Uplizna, celle-ci doit être administrée dès que possible, sans attendre la prochaine dose prévue.

## 5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage; la perfusion doit être interrompue immédiatement et le patient doit rester en observation en cas de réactions éventuelles liées à la perfusion. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution d'inébilizumab à 10 mg/mL	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, chlorure de sodium, tréhalose dihydraté, eau pour préparations injectables

Uplizna est une solution pour perfusion intraveineuse stérile, sans agent de conservation, limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaunâtre, fournie en flacons à dose unique contenant 100 mg d'inébilizumab dans 10 mL de solution. Chaque boîte contient trois flacons à usage unique.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### Réactions à la perfusion

La perfusion d'Uplizna peut provoquer des réactions, notamment des céphalées, des nausées, une somnolence, une dyspnée, de la fièvre, une myalgie, des éruptions cutanées ou d'autres signes ou symptômes. Il y a eu davantage de réactions à la perfusion lors de la première perfusion, mais certains cas ont également été observés au cours des perfusions suivantes. Les réactions graves à la perfusion sont rares, mais il peut y en avoir (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Pour réduire le risque de réactions à la perfusion, administrer une prémédication constituée d'un corticostéroïde, d'un antihistaminique et d'un antipyrétique (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)). Surveiller l'apparition de réactions à la perfusion chez les patients pendant au moins une heure après la fin de la perfusion. Les recommandations de prise en charge des réactions à la perfusion dépendent du type et de la gravité de la réaction.

En cas de réaction à la perfusion potentiellement mortelle, arrêter immédiatement et définitivement l'administration d'Uplizna et administrer le traitement de soutien approprié.

En cas de réaction à la perfusion moins grave, la prise en charge peut impliquer l'arrêt temporaire de la perfusion, la réduction du débit de perfusion et/ou l'administration d'un traitement symptomatique.

### Système immunitaire

#### Infections

L'inébilizumab entraîne une diminution du nombre de lymphocytes et du taux d'immunoglobulines



dans le sang périphérique, conformément au mode d'action par déplétion des lymphocytes B. Une diminution du nombre de neutrophiles a également été rapportée. Par conséquent, l'inébilizumab pourrait augmenter la prédisposition aux infections. Avant de commencer le traitement par l'inébilizumab, il convient d'obtenir une formule sanguine complète récente (remontant à moins de 6 mois) comprenant la formule leucocytaire différentielle et les immunoglobulines. Il est également recommandé d'effectuer de nouveau périodiquement une formule sanguine complète comprenant la formule leucocytaire différentielle et les immunoglobulines pendant le traitement et jusqu'à la reconstitution des lymphocytes B. Vérifier l'absence d'infection d'importance clinique avant chaque perfusion d'inébilizumab. Chez les patients atteints d'une infection d'importance clinique, retarder l'administration d'Uplizna jusqu'à la guérison de l'infection. Il faut avertir les patients de rapporter rapidement tout symptôme d'infection à leur médecin. Il convient d'envisager l'abandon du traitement en cas d'apparition d'une infection opportuniste grave ou d'infections à répétition si les taux d'immunoglobulines indiquent une immunovulnérabilité (voir les sections [4.1 Considérations posologiques](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### Traitement des patients gravement immunovulnérables

Les patients en état d'immunovulnérabilité grave ne doivent pas être traités tant que cette immunovulnérabilité persiste. Aucune étude n'a porté sur des patients atteints d'une immunodéficience héréditaire ou acquise connue, y compris une infection par le VIH ou une splénectomie (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Uplizna n'a pas été étudié en association avec d'autres immunosuppresseurs. Si Uplizna est utilisé en concomitance avec un autre traitement immunosuppresseur, envisager la possibilité d'une augmentation des effets immunosuppresseurs.

#### *Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)*

Un risque de réactivation du VHB a été observé avec d'autres anticorps causant la déplétion des lymphocytes B. Aucun cas de réactivation du VHB n'a été observé chez les patients traités par Uplizna, mais les patients atteints d'une infection chronique par le VHB ont été exclus des essais cliniques. Effectuer un dépistage du VHB chez tous les patients avant le début du traitement par Uplizna. Ne pas administrer Uplizna aux patients atteints d'une hépatite active. Pour les patients qui sont porteurs chroniques du VHB [AgHBs+], consulter des hépatologues (spécialistes des maladies du foie) avant de commencer le traitement et pendant son déroulement. Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

#### *Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*

La LEMP est une infection virale opportuniste du cerveau causée par le virus de John Cunningham (virus JC), qui se produit généralement chez les patients immunovulnérables et qui conduit habituellement à la mort ou à une invalidité grave. Bien qu'aucun cas confirmé de LEMP n'ait été constaté dans les essais cliniques portant sur Uplizna, des cas de LEMP causée par une infection par le virus JC ont été observés lors de l'emploi d'autres anticorps causant la déplétion des lymphocytes B.

Lors des essais cliniques portant sur Uplizna, un patient est décédé à la suite de l'apparition de nouvelles lésions cérébrales sans qu'un diagnostic définitif n'ait pu être posé, bien que le diagnostic différentiel ait inclus une rechute atypique du TSNMO, une LEMP ou une encéphalomyélite aiguë disséminée. Au premier signe ou symptôme indicateur de LEMP, arrêter le traitement par Uplizna et effectuer un examen diagnostique approprié. L'examen d'IRM pourrait révéler des changements avant l'apparition de signes ou de symptômes cliniques. Les symptômes habituellement associés à la LEMP sont variés, évoluent sur plusieurs jours à plusieurs semaines et comprennent une faiblesse progressive d'un côté du corps ou une maladresse des membres, une perturbation de la vision ainsi que des

troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation menant à une confusion et à des changements de personnalité. Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

#### *Neutropénie tardive*

Des cas de neutropénie tardive ont été rapportés. Même si certains des cas étaient de grade 3, la plupart étaient de grade 1 ou de grade 2. Les cas de neutropénie tardive ont été rapportés au moins 4 semaines après la dernière perfusion d'inébilizumab. Chez les patients qui présentent des signes et des symptômes d'infection, il est recommandé de vérifier la quantité de neutrophiles dans le sang. Voir la section [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives](#).

#### *Tuberculose*

Les facteurs de risque de tuberculose des patients doivent être évalués et un test de présence d'une infection latente doit être effectué avant de commencer le traitement par Uplizna. Envisager un traitement antituberculeux avant de commencer l'administration d'Uplizna chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente et chez lesquels aucun traitement adéquat ne peut être confirmé, ainsi que chez les patients ayant obtenu un résultat négatif au test de dépistage de la tuberculose latente mais présentant des facteurs de risque d'infection tuberculeuse. Consulter des spécialistes des maladies infectieuses pour savoir s'il est approprié de commencer un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par Uplizna. Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

#### *Vaccination*

Administrer tous les vaccins conformément aux lignes directrices d'immunisation au moins 4 semaines avant de commencer le traitement par Uplizna. L'innocuité de l'immunisation par des vaccins vivants, atténués ou non, après un traitement par Uplizna n'a pas été étudiée, et l'utilisation de tels vaccins n'est pas recommandée pendant le traitement et jusqu'à la reconstitution des lymphocytes B.

Ne pas administrer de vaccins vivants ou vivants atténués aux nourrissons nés de mères exposées à Uplizna pendant la grossesse tant que la reconstitution des lymphocytes B chez le nourrisson n'a pas été confirmée. Chez ces nourrissons exposés, la déplétion des lymphocytes B peut augmenter les risques associés aux vaccins vivants ou vivants atténués. Conformément à l'indication, les vaccins inactivés peuvent être administrés avant la reconstitution des lymphocytes B et des immunoglobulines, mais il faut envisager de consulter un spécialiste qualifié qui vérifiera si le vaccin a été efficace.

#### *Temps de reconstitution des lymphocytes B*

On ne sait pas au bout de combien de temps les lymphocytes B sont reconstitués après l'administration d'inébilizumab. Une déplétion des lymphocytes B en deçà de la limite inférieure de la normale a été observée chez 94 % des patients pendant au moins 6 mois après le traitement.

#### Réduction des immunoglobulines

Un traitement continu par Uplizna peut conduire à une hypogammaglobulinémie progressive et prolongée ou à une diminution des taux d'immunoglobulines totales et individuelles (immunoglobulines G et M [IgG et IgM], notamment). Voir la section [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives](#).

Surveiller les taux d'immunoglobulines sériques pendant le traitement par Uplizna, en particulier chez les patients atteints d'infections opportunistes ou récurrentes, et jusqu'à la reconstitution des lymphocytes B après l'arrêt du traitement. Envisager d'arrêter le traitement par Uplizna en cas d'apparition d'une infection opportuniste grave ou d'infections récurrentes chez un patient présentant

un faible taux d'immunoglobulines G ou M, ou si l'hypogammaglobulinémie prolongée nécessite un traitement d'immunoglobulines par voie intraveineuse.

### **Tumeurs malignes**

Les traitements immunomodulateurs peuvent augmenter le risque d'apparition de tumeurs malignes. D'après l'expérience limitée sur l'emploi de l'inébilizumab dans le traitement des TSNMO, les données actuelles ne portent pas à croire à une augmentation du risque d'apparition de tumeurs malignes. Cependant, le risque d'apparition de tumeurs solides ne peut pas être exclu à l'heure actuelle. Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

### **Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Uplizna et pendant 6 mois après la dernière perfusion d'Uplizna. Voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Fertilité**

Il existe peu de données sur l'effet de l'inébilizumab sur la fertilité humaine; cependant, une étude menée chez l'animal a mis en évidence une diminution de la fertilité. La pertinence clinique de ces données non cliniques n'est pas connue. Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Uplizna est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, et les immunoglobulines sont connues pour traverser la barrière placentaire. D'après les données obtenues chez les animaux, on trouve de l'inébilizumab dans le sérum fœtal et le sérum des petits après une exposition de la mère, ce qui porte à croire que l'inébilizumab traverse la barrière placentaire et/ou est excrété dans le lait maternel (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)).

Il n'existe pas de données suffisamment robustes sur le risque associé à l'utilisation d'Uplizna chez les femmes enceintes pour le développement fœtal. Cependant, une déplétion transitoire des lymphocytes B périphériques ainsi qu'une lymphopénie ont été signalées chez les nourrissons nés de mères exposées à d'autres anticorps causant la déplétion des lymphocytes B pendant la grossesse. Les taux de lymphocytes B chez les nourrissons dont la mère a été exposée à Uplizna pendant la grossesse n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques. La durée potentielle de la déplétion des lymphocytes B chez ces nourrissons et l'effet d'une telle déplétion sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins ne sont pas connus (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Vaccination](#)).

D'après les données obtenues chez les animaux, Uplizna peut entraîner des effets néfastes chez le fœtus en raison de la lymphopénie des lymphocytes B et réduire la réponse immunitaire chez la progéniture exposée à Uplizna même après la reconstitution des lymphocytes B (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant tout le traitement par Uplizna et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose du médicament.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude n'a porté sur l'utilisation de l'inébilizumab chez les femmes qui allaitent. On ignore si Uplizna est excrété dans le lait maternel humain. Comme l'IgG humaine est excrétée dans le lait maternel humain, on ne peut pas exclure le fait que l'absorption d'Uplizna puisse entraîner une déplétion des lymphocytes B chez le nourrisson allaité. Il convient de prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé de l'enfant ainsi que le besoin clinique de la mère relativement à Uplizna et les effets indésirables que ce traitement peut entraîner chez le nourrisson allaité.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'Uplizna ont été étudiées chez un nombre limité de patients âgés ayant au maximum 74 ans (n = 6 patients ayant entre 65 et 74 ans). Les études cliniques menées sur Uplizna ne portaient pas sur un nombre suffisant de personnes âgées pour déterminer si ces patients répondent différemment au traitement par rapport aux patients plus jeunes.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Pendant le traitement réparti aléatoirement et le traitement en mode ouvert de l'étude 1155, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) observés chez les patients atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) ont été les suivants : infection des voies urinaires (27 %), rhinopharyngite (21 %), arthralgie (17 %), infection des voies respiratoires supérieures (17 %), céphalées (16 %), dorsalgie (13 %) et réactions liées à la perfusion (13 %).

Pendant le traitement réparti aléatoirement et le traitement en mode ouvert de l'étude 1155, les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) observés chez les patients atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) ont été les infections (11 %) (y compris les infections des voies urinaires [4 %] et la pneumonie [2 %]).

Pendant le traitement réparti aléatoirement et le traitement en mode ouvert de l'étude 1155, 6 patients atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) ont présenté des manifestations indésirables ayant mené à l'arrêt définitif du traitement. Les manifestations indésirables ayant mené à l'arrêt définitif du traitement étaient les suivantes : neutropénie, syndrome de sevrage des stéroïdes, stéatose hépatique, pneumonie atypique, pneumonie, augmentation des taux des enzymes hépatiques et myasthénie grave.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité d'Uplizna a été évaluée dans l'étude 1155, une étude à répartition aléatoire à double insu contrôlée par placebo avec une période de traitement en mode ouvert.

Dans l'étude 1155, 161 patients atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) ont été exposés à Uplizna selon le schéma posologique recommandé pendant la période de traitement contrôlé à répartition aléatoire, au cours de laquelle 52 patients ont reçu un placebo. Dans l'ensemble, pendant le traitement à répartition aléatoire et le traitement en mode ouvert de l'étude 1155, 208 patients de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) ont reçu au moins une dose d'Uplizna. Parmi ces patients, 197 ont été exposés à Uplizna pendant au moins 6 mois et 189, pendant au moins 1 an. Voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

Le [tableau 5](#) présente les manifestations indésirables apparues en cours de traitement chez les patients atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) pendant la période de traitement contrôlé réparti aléatoirement de l'étude 1155, rapportées chez  $\geq 5$  % des patients traités par Uplizna et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu le placebo.

**Tableau 5 – Manifestations indésirables apparues en cours de traitement rapportées chez  $\geq 5$  % des patients traités par Uplizna et plus fréquemment que chez les patients ayant reçu le placebo pendant la période de traitement contrôlé réparti aléatoirement de l'étude 1155 portant sur des patients atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG)**

	Uplizna N = 161 (%)	Placebo N = 52 (%)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies urinaires	11 %	10 %
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>		
Arthralgie	11 %	6 %
Dorsalgie	7 %	4 %
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	9 %	8 %

### **Description de certains effets indésirables**

#### *Réactions liées à la perfusion*

La perfusion d'Uplizna peut provoquer des réactions, notamment des céphalées, des nausées, une somnolence, une dyspnée, de la fièvre, une myalgie, des éruptions cutanées ou d'autres signes ou symptômes. Tous les patients ont reçu une prémédication. Des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 9,3 % des patients atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) pendant le premier cycle de traitement par Uplizna, contre 9,6 % des patients ayant reçu le placebo. Il y a eu davantage de réactions liées à la perfusion lors de la première perfusion, mais certains cas ont également été observés au cours des perfusions suivantes. La majorité des

réactions liées à la perfusion rapportées chez les patients ayant été traités par Uplizna étaient d'intensité légère ou modérée. Voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

### *Infections*

Pendant la période de traitement réparti aléatoirement et la période de traitement en mode ouvert de l'étude 1155, une infection a été rapportée chez 158 des 208 patients (76 %) atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) ayant reçu Uplizna. Les infections les plus fréquemment signalées étaient l'infection des voies urinaires (27 %), la rhinopharyngite (21 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (17 %) et la grippe (10 %). Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

Sans objet

#### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Les manifestations indésirables apparues en cours de traitement rapportées chez  $\geq 1$  % et  $< 5$  % des patients atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) pendant la période de traitement contrôlé réparti aléatoirement de l'étude 1155 étaient les suivantes :

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique** : neutropénie

**Infections et infestations** : cystite

**Blessures, intoxications et complications liées aux interventions** : chute

**Troubles du système nerveux** : paresthésie

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : éruptions cutanées

#### **8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants**

Sans objet

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives – Conclusion de l'essai clinique**

##### *Diminution des taux d'immunoglobulines*

À la fin de la période de traitement contrôlé réparti aléatoirement de 6,5 mois, les proportions de patients ayant des taux d'immunoglobulines plus faibles que la limite inférieure de la normale étaient les suivantes : pour l'IgA, 8,1 % dans le groupe de l'inébilizumab et 0 % dans le groupe du placebo; pour l'IgG, 2,5 % dans le groupe de l'inébilizumab et 3,8 % dans le groupe du placebo; et pour l'IgM, 24,8 % dans le groupe de l'inébilizumab et 9,6 % dans le groupe du placebo. La proportion de patients traités par l'inébilizumab présentant des taux d'IgG plus faibles que la limite inférieure de la normale était de 6,3 % après 1 an et de 9,6 % après 2 ans. La proportion de patients traités par Uplizna présentant des taux d'IgM plus faibles que la limite inférieure de la normale était de 30,5 % après 1 an et de 40,1 % après 2 ans. Lors d'une exposition médiane de 3,2 ans, le taux d'IgG présentait une diminution modérée (entre 300 et  $< 500$  mg/dL) dans 13,0 % des cas, et une diminution grave ( $< 300$  mg/dL) dans 3,4 % des cas. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

### *Diminution du nombre de neutrophiles*

Après 6,5 mois de traitement, un nombre de neutrophiles compris entre  $1,0$  et  $1,5 \times 10^9/L$  (grade 2) a été observé chez 7,5 % des patients ayant reçu l'inébilizumab contre 1,9 % des patients ayant reçu le placebo. Un nombre de neutrophiles compris entre  $0,5$  et  $1,0 \times 10^9/L$  (grade 3) a été observé chez 1,9 % des patients ayant reçu l'inébilizumab contre 0 % des patients ayant reçu le placebo.

### *Diminution du nombre de lymphocytes*

Après 6,5 mois de traitement, une diminution du nombre de lymphocytes a été observée plus fréquemment chez les patients ayant reçu l'inébilizumab que chez ceux ayant reçu le placebo : 22,5 % des patients ayant reçu l'inébilizumab contre 13,5 % des patients ayant reçu le placebo avaient entre 500 et  $< 800$  lymphocytes/mm<sup>3</sup> (grade 2), et 3,1 % des patients ayant reçu l'inébilizumab contre 1,9 % des patients ayant reçu le placebo avaient entre 200 et  $< 500$  lymphocytes/mm<sup>3</sup> (grade 3).

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Sans objet.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec Uplizna. L'utilisation concomitante d'Uplizna avec des médicaments immunosuppresseurs, y compris les corticostéroïdes à action générale, peut augmenter le risque d'infection. Il faut tenir compte du risque d'effets additifs sur le système immunitaire lors de l'administration concomitante de traitements immunosuppresseurs avec Uplizna.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

La principale voie d'élimination des anticorps thérapeutiques est la clairance par le système réticuloendothélial. Les enzymes et les transporteurs du cytochrome P450 n'interviennent pas dans la clairance de l'inébilizumab; par conséquent, le risque potentiel d'interactions entre Uplizna et d'autres médicaments qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes et des transporteurs du cytochrome P450 est faible.

L'inébilizumab a été testé en monothérapie dans cette indication, et est destiné à être utilisé ainsi. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité ou l'efficacité de l'utilisation concomitante de l'inébilizumab et d'autres immunosuppresseurs.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le mécanisme précis par lequel Uplizna exerce ses effets thérapeutiques chez les patients atteints de TSNMO est inconnu, mais on suppose qu'il implique la liaison à CD19, un antigène de surface cellulaire présent sur les précurseurs des lymphocytes B et sur les lymphocytes B matures. Après sa liaison à la surface cellulaire des lymphocytes B, l'inébilizumab entraîne une cytolysse cellulaire dépendante des anticorps.

### 10.2 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie d'Uplizna a été évaluée à l'aide d'un dosage des lymphocytes B CD20+, puisque Uplizna peut fausser le dosage de lymphocytes B CD19+. Le traitement par Uplizna entraîne une réduction du nombre de lymphocytes B CD20+ dans le sang 8 jours ou moins après la perfusion. Dans l'étude 1155, le nombre de lymphocytes B CD20+ a été réduit en dessous de la limite inférieure de la normale après 4 semaines ou moins chez 100 % des patients traités par Uplizna; il est resté en dessous de la limite inférieure de la normale chez 94 % des patients pendant 28 semaines après le début du traitement. Voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

### 10.3 Pharmacocinétique

À la suite de l'administration par voie intraveineuse de 300 mg d'inébilizumab à des patients atteints de TSNMO le jour 1 et le jour 15, la concentration maximale moyenne a été respectivement de 104 µg/mL et 116 µg/mL, et l'ASC cumulative à la semaine 26 était de 3 130 µg·d/mL.

#### Distribution

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les volumes de distribution centrale et périphérique typiques de l'inébilizumab ont été estimés à 2,95 L et à 2,57 L, respectivement.

#### Métabolisme

L'inébilizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans l'organisme.

#### Élimination

Chez les patients adultes atteints de TSNMO, la demi-vie terminale d'élimination était d'environ 18 jours. Selon une analyse pharmacocinétique de population, la clairance totale de la voie d'élimination principale de l'inébilizumab a été estimée à 0,19 L/jour. À de faibles niveaux d'exposition pharmacocinétique, l'inébilizumab a probablement été soumis à la clairance médiée par le récepteur (CD19), qui diminue avec le temps, vraisemblablement en raison de la déplétion des lymphocytes B causée par le traitement par l'inébilizumab.

#### Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées, sexe, origine ethnique** : Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'ont pas d'effet significatif sur la clairance de l'inébilizumab.
- **Insuffisance hépatique ou rénale** : Aucune étude clinique n'a été menée en bonne et due forme pour étudier l'effet d'une insuffisance hépatique ou rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de l'inébilizumab.



## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver les flacons d'Uplizna au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas secouer. Conserver les flacons à la verticale.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter le flacon contenant la portion inutilisée d'Uplizna conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** Inébilizumab

**Formule moléculaire et masse moléculaire :** La taille moyenne du fragment d'oligosaccharide est d'environ 1 300 Da par chaîne lourde, avec une masse globale d'environ 149 kDa. Les oligosaccharides sont principalement des glycanes complexes neutres de type N.

**Formule de structure :** L'inébilizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 $\kappa$  d'environ 149 kDa composé de deux chaînes lourdes identiques de 49 362 Da chacune et de deux chaînes légères identiques de 23 836 Da chacune. Il est conçu pour être un anticorps monoclonal afucosylé et devrait avoir des activités accrues de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) et de phagocytose à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCP). L'inébilizumab possède un site d'attache des oligosaccharides liés au N dans la région Fc au niveau du résidu Asn-301.

**Propriétés physicochimiques :** L'inébilizumab a un coefficient d'extinction de 1,35 (mg/mL)<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>, un pI entre 7,9 et 8,5 et une densité de 1,022 g/mL; ces valeurs ont été déterminées expérimentalement.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) participant à l'étude 1155

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N <sup>bre</sup> de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CD-IA-MEDI-551-1155 (étude 1155)	Étude multicentrique, multinationale, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo avec une période de prolongation en mode ouvert	PCR : 300 mg d'inébilizumab ou de placebo par voie IV le jour 1 et le jour 15 (rapport de 3:1)  PMO : 300 mg d'inébilizumab par voie IV le jour 1 de la PMO, 300 mg d'inébilizumab (ou de placebo) par voie IV à l'insu le jour 15 de la PMO, puis 300 mg d'inébilizumab par voie IV toutes les 26 semaines par la suite.	<u>Total</u> 213  Inébilizumab : n = 161  Placebo : n = 52	43 ans (18 à 74 ans)	200 femmes, 13 hommes

IV : intraveineuse; PCR : période contrôlée à répartition aléatoire; PMO : période en mode ouvert

L'efficacité d'Uplizna dans le traitement des TSNMO a été établie dans l'étude 1155, un essai à répartition aléatoire (3:1), à double insu, contrôlé par placebo, auquel ont participé 213 patients atteints de TSNMO porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG).

Les patients répondaient aux critères d'admissibilité suivants :

1. Antécédents d'une ou de plusieurs poussées ayant nécessité un traitement de secours dans l'année précédant la sélection, ou de deux poussées ou plus ayant nécessité un traitement de secours dans les 2 ans précédant la sélection.
2. Un score de 7,5 ou moins sur l'échelle étendue d'incapacité (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*). Les patients ayant un score EDSS de 8,0 étaient admissibles s'ils étaient jugés capables de participer à l'étude.
3. Les patients étaient exclus s'ils avaient déjà reçu des immunosuppresseurs dans un intervalle précisé pour chacun de ces traitements.

Il était interdit d'utiliser des immunosuppresseurs pendant la phase à double insu de l'essai. Il était interdit d'utiliser des corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse pendant la phase à double insu

de l'essai, à l'exception de la prémédication pour le traitement à l'étude et du traitement des poussées. Parmi les 213 patients inscrits, 161 ont été affectés aléatoirement au groupe recevant Uplizna et 52, au groupe recevant un placebo.

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient équilibrées entre les groupes de traitement. La population de l'étude comptait 94 % de femmes, 52 % de personnes blanches, 21 % de personnes d'origine asiatique et 9 % de personnes noires ou afro-américaines. La moyenne d'âge était de 43 ans (entre 18 et 74 ans). Le score moyen total à l'échelle EDSS était de 3,94. Le nombre total de poussées dans les deux ans précédant la répartition aléatoire était de 2 ou plus chez 83 % des patients.

Uplizna a été administré selon le schéma posologique recommandé. Voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

Toutes les poussées potentielles ont été évaluées par un comité d'arbitrage indépendant, en aveugle, qui a déterminé si la poussée répondait aux critères définis par le protocole. Les patients ayant subi une poussée soumise à l'arbitrage au cours de la période contrôlée à répartition aléatoire (PCR) ou ayant terminé la visite du jour 197 sans poussée sortaient de la PCR.

## 14.2 Résultat de l'étude

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le temps écoulé jusqu'au début de la première poussée confirmée par arbitrage et ayant eu lieu le jour 197 ou avant.

Le temps écoulé jusqu'au début de la première poussée confirmée par arbitrage était significativement plus long chez les patients ayant reçu Uplizna que chez les patients ayant reçu un placebo, le risque relatif étant réduit de 77 % ( $p < 0,0001$ ) chez les patients porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG). Les résultats sont présentés dans le [tableau 7](#) et à la [figure 1](#).

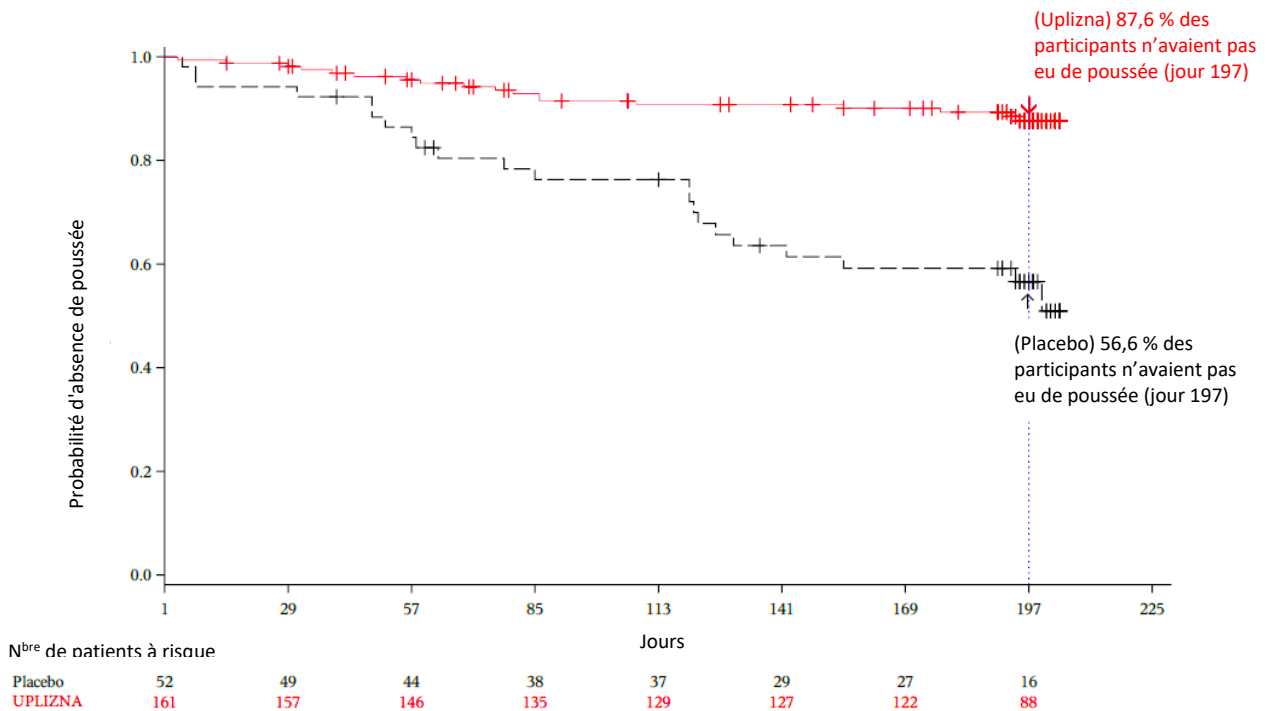
**Tableau 7 – Résultats de l'étude 1155 chez les patients atteints de TSNMO et porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG)**

Critère d'évaluation principal	Uplizna (N = 161)	Placebo (N = 52)
<b>Temps écoulé jusqu'au début de la première poussée confirmée par arbitrage</b>		
Nombre (%) de patients ayant présenté une poussée	18 (11,2 %)	22 (42,3 %)
Rapport des risques instantanés <sup>a</sup> (IC à 95 %)	0,227 (0,121 à 0,423)	
Valeur $p^a$	$< 0,0001$	

IC : intervalle de confiance

<sup>a</sup> Méthode de régression de Cox, avec le groupe placebo comme groupe de référence

**Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier du temps écoulé jusqu’au début de la première poussée de TSNMO confirmée par arbitrage pendant la période contrôlée à répartition aléatoire de l’étude 1155 chez les patients porteurs de l’immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG)**



Remarque : Le nombre de patients à risque est indiqué pour chaque point de mesure.

Par comparaison aux patients porteurs de l’immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) qui ont reçu le placebo, les patients qui ont reçu Uplizna ont présenté une plus faible incidence d’aggravation du score à l’échelle EDSS (15 % dans le groupe Uplizna contre 35 % dans le groupe placebo) et un taux annualisé d’hospitalisation en lien avec le TSNMO plus faible (0,12 dans le groupe Uplizna contre 0,50 dans le groupe placebo).

#### 14.4 Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d’immunogénicité. La détection de la formation d’anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l’analyse. En outre, les résultats positifs au dosage d’anticorps (y compris les anticorps neutralisants) dans un test peuvent être influencés par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du test, la manipulation de l’échantillon, le moment du prélèvement, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, toute comparaison de l’incidence des anticorps dans l’étude décrite ci-dessous avec l’incidence des anticorps dans d’autres études ou avec d’autres produits à base d’inébilizumab peut être trompeuse.

Dans l’étude 1155, des anticorps antimédicament (ceux qui sont apparus ou dont la quantité a augmenté significativement par rapport au départ après l’administration d’Uplizna), ont été détectés chez 7,1 % des patients ayant reçu Uplizna. Bien que ces données ne soient pas révélatrices d’un effet de l’apparition d’anticorps anti-inébilizumab sur l’efficacité ou l’innocuité d’Uplizna chez ces patients, les données disponibles sont trop limitées pour en tirer des conclusions définitives.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

L'administration par voie intraveineuse d'inébilizumab à des souris transgéniques exprimant la protéine CD19 humaine (huCD19-Tg) pendant 13 semaines (à 0, 0,5, 3 ou 30 mg/kg/semaine) ou pendant 6 mois (à 0, 3 ou 30 mg/kg/semaine) a donné des résultats conformes à l'action pharmacologique du médicament. Une déplétion des lymphocytes B a été observée dans le sang périphérique, la rate, les nœuds lymphatiques et la moelle osseuse à toutes les doses testées. La situation était entièrement revenue à la normale après la période sans traitement de 9 mois. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 30,0 mg/kg/semaine, soit la plus importante dose testée, tant dans l'étude sur 13 semaines que dans l'étude sur 6 mois. D'après l'aire sous la courbe (ASC), l'exposition à la DSENO lors de l'étude sur 6 mois était 13 fois plus importante que l'exposition des patients atteints de TSNMO aux doses initiales recommandées (soit 300 mg le jour 1 et le jour 15).

Une étude sur l'administration par voie sous-cutanée de doses multiples d'inébilizumab sur 13 semaines à des souris huCD19-Tg a été menée afin de comparer les résultats entre l'administration par voie sous-cutanée et l'administration par voie intraveineuse. L'administration par voie sous-cutanée d'inébilizumab à 0, 3 ou 30 mg/kg/semaine a également entraîné une déplétion des lymphocytes B dans le sang périphérique, la rate, les nœuds lymphatiques et la moelle osseuse aux deux doses testées. Parmi les autres observations effectuées tant dans le groupe recevant le produit par voie sous-cutanée que dans celui le recevant par voie intraveineuse, on compte l'alopécie (femelles seulement) ainsi que l'ulcération et l'infection bactérienne de la peau, qui résultent probablement de l'immunosuppression. L'augmentation de la masse des globules rouges ainsi que d'autres changements hématologiques ont également été observés tant dans le groupe recevant le produit par voie sous-cutanée que dans celui le recevant par voie intraveineuse. L'ulcération et l'infection cutanée ont empêché de déterminer une DSENO pour la voie d'administration sous-cutanée. D'après l'ASC, l'exposition à la plus faible dose testée (soit 3 mg/kg/semaine) par voie sous-cutanée était 6 fois plus importante que l'exposition des patients atteints de TSNMO aux doses initiales recommandées (soit 300 mg le jour 1 et le jour 15).

**Cancérogénicité :** Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène de l'inébilizumab. Lors de l'étude de l'administration par voie sous-cutanée de doses multiples d'inébilizumab sur 13 semaines, une augmentation des adénomes broncho-alvéolaires a été observée à la dose de 30 mg/kg/semaine uniquement chez les mâles à la fin de la période sans traitement de 6 mois. Cependant, on n'a pas observé de telles augmentations lors des études portant sur l'administration de doses multiples par voie intraveineuse sur 13 semaines ou 6 mois; par conséquent, le lien entre cette observation et l'inébilizumab est incertain.

**Génotoxicité :** Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel génotoxique de l'inébilizumab.

### Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'administration d'inébilizumab (à 0, 3 ou 30 mg/kg/semaine) par voie intraveineuse à des souris huCD19-Tg mâles et femelles avant et pendant l'accouplement et se poursuivant chez les femelles jusqu'au jour 15 de gestation n'a entraîné aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal;

cependant, une réduction marquée du nombre de lymphocytes B dans le sang et le foie des fœtus a été observée aux deux doses testées. De l'inébilizumab a aussi été détecté dans le sérum des fœtus aux deux doses testées chez les mères. Ces résultats montrent que l'inébilizumab traverse la barrière placentaire et cause une déplétion des lymphocytes B du fœtus. Une fertilité réduite a également été observée aux deux doses testées. Une DSENO n'a pas pu être déterminée pour ce qui est des effets indésirables sur la fertilité. À la plus faible dose, soit 3 mg/kg/semaine, l'exposition après la dernière dose (moyenne chez les mâles et les femelles) était plus faible que l'exposition chez les patients atteints de TSNMO aux doses initiales recommandées (selon un facteur de 0,67), d'après la concentration sérique maximale moyenne.

L'administration d'inébilizumab (à 0, 3 ou 30 mg/kg) par voie intraveineuse à des souris huCD19-Tg gestantes tous les trois jours tout au long de l'organogenèse et de la lactation a entraîné chez la progéniture une déplétion des lymphocytes B dans le sang périphérique, la rate et la moelle osseuse ainsi qu'une altération persistante de la fonction immunitaire (même après la reconstitution des lymphocytes B et qui a perduré jusqu'à l'âge adulte) aux deux doses testées. À la fin de la période de lactation, les taux sériques d'inébilizumab chez la progéniture étaient seulement légèrement inférieurs à ceux du sérum maternel. Une DSENO n'a pas pu être déterminée chez la progéniture en matière d'immunotoxicité. À la plus faible dose, soit 3 mg/kg, l'exposition chez les femelles à la fin de la période de lactation était plus faible que l'exposition chez les patients atteints de TSNMO aux doses initiales recommandées (selon un facteur de 0,40), d'après la concentration sérique moyenne.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **UPLIZNA**<sup>®</sup>

#### Inébilizumab pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **UPLIZNA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Uplizna**.

#### Pourquoi Uplizna est-il utilisé?

- Uplizna est utilisé pour le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes porteurs de l'immunoglobuline G anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG).
- On ignore si Uplizna est sécuritaire et efficace chez les enfants.

#### Comment Uplizna agit-il?

L'inébilizumab est un anticorps monoclonal (un type de protéine) qui se fixe à des cellules immunitaires appelées lymphocytes B et les détruit. Chez la plupart des personnes atteintes de TSNMO, les lymphocytes B produisent des anticorps qui attaquent AQP4, une protéine impliquée dans la fonction des cellules nerveuses. En réduisant le nombre de lymphocytes B, le médicament devrait prévenir les dommages aux cellules nerveuses et réduire les symptômes de la maladie.

#### Quels sont les ingrédients d'Uplizna?

Ingrédient médicamenteux : inébilizumab

Ingrédients non médicamenteux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, chlorure de sodium, tréhalose dihydraté, et eau pour préparations injectables

#### Uplizna est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Injection : 3 flacons de 100 mg/10 mL (10 mg/mL)

#### Ne prenez pas Uplizna si :

- vous êtes hypersensible à ce médicament ou à l'un des ingrédients contenus dans ce médicament;
- vous avez eu une réaction potentiellement mortelle à une perfusion d'Uplizna;
- vous êtes atteint d'une infection grave active ou d'une infection chronique active, comme l'infection par le virus de l'hépatite B;
- vous avez une forme active ou une forme non traitée inactive (latente) de la tuberculose;
- vous avez des antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP);
- votre système immunitaire est grandement affaibli;
- vous êtes atteint d'une tumeur maligne évolutive.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Uplizna afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez ou pensez avoir une infection;

- votre système immunitaire est grandement affaibli, y compris si vous avez une infection par le VIH;
- vous avez déjà pris, prenez actuellement ou prévoyez de prendre des médicaments agissant sur le système immunitaire ou tout autre traitement contre les TSNMO. Ces médicaments peuvent augmenter votre risque d'infection;
- vous avez déjà eu ou avez actuellement l'hépatite B, ou si vous êtes porteur du virus de l'hépatite B;
- vous avez déjà eu ou avez actuellement l'hépatite C;
- vous avez déjà eu ou avez actuellement la tuberculose;
- vous avez des antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP);
- vous êtes atteint d'une tumeur maligne évolutive;
- vous avez récemment reçu un vaccin ou si vous avez prévu de recevoir un vaccin. Vous devriez recevoir tous les vaccins nécessaires au moins 4 semaines avant de commencer le traitement par Uplizna;
- vous avez un bébé et avez été exposée à Uplizna pendant la grossesse. Il est important d'en parler au fournisseur de soins de santé de votre enfant pour lui permettre de décider si votre enfant doit recevoir des vaccins;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si Uplizna peut avoir des effets nocifs pour l'enfant à naître. Les femmes doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Uplizna et pendant 6 mois après votre dernière perfusion d'Uplizna;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si Uplizna passe dans votre lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé du meilleur moyen de nourrir votre bébé si vous recevez Uplizna.

### **Autres mises en garde à connaître**

#### Réactions allergiques

La perfusion d'Uplizna peut provoquer des réactions. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant le traitement par Uplizna :

maux de tête, nausées, somnolence, essoufflement, fièvre, douleur ou tout autre signe ou symptôme.

#### Diminution des taux d'immunoglobulines

Uplizna peut entraîner une diminution des taux d'immunoglobulines (des protéines sanguines qui aident votre système immunitaire à combattre les infections). Votre fournisseur de soins de santé effectuera des analyses sanguines pour vérifier les taux d'immunoglobulines dans votre sang.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Uplizna :**

Aucune interaction médicament-médicament pertinente n'est connue; cependant, l'utilisation d'Uplizna avec des médicaments qui freinent votre système immunitaire peut augmenter le risque d'infection. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les autres médicaments que vous prenez.



### Comment faut-il prendre Uplizna?

- Uplizna vous sera administré par un professionnel de la santé qualifié ou dans un établissement de soins de santé.
- Uplizna est administré au moyen d'une aiguille placée dans une veine (perfusion intraveineuse ou IV) de votre bras.
- Avant le traitement par Uplizna, votre professionnel de la santé effectuera des examens de dépistage complets et vous donnera un corticostéroïde, un antihistaminique et un médicament de prévention contre la fièvre pour rendre les réactions à la perfusion moins fréquentes ou moins graves.

### Dose habituelle

- La première dose d'Uplizna sera administrée en 2 perfusions séparées, à 2 semaines d'intervalle.
- Les doses d'Uplizna suivantes seront administrées en une perfusion tous les 6 mois.
- Chaque perfusion dure environ 1 heure et 30 minutes. Après chaque perfusion, vous serez surveillé par un professionnel de la santé pendant au moins 1 heure.

### Surdosage

Uplizna est administré uniquement par un professionnel de la santé. Cela minimise le risque de surdosage.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop d'Uplizna, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous manquez un rendez-vous pour une perfusion, contactez votre professionnel de la santé pour en prendre un autre immédiatement.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Uplizna?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez Uplizna. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- infection des voies urinaires;
- rhume;
- douleurs aux articulations;
- infection des voies respiratoires supérieures;
- maux de tête;
- douleurs au dos;
- réaction liée à la perfusion.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
Infections : miction douloureuse et fréquente, congestion nasale, écoulement nasal, mal de gorge, fièvre, frissons, toux, courbatures.		✓	
<b>PEU COURANT</b>			
Réactions liées à la perfusion : maux de tête, somnolence, fièvre, éruptions cutanées, nausées, essoufflement, douleurs musculaires.		✓	
<b>RARE</b>			
Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) : fièvre, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, urine foncée, selles de couleur argile, douleurs articulaires, jaunisse.		✓	
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : faiblesse d'un côté du corps, perturbation de la vision, confusion, perte de coordination des bras et des jambes, troubles de la pensée ou de la mémoire, changements de personnalité.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage**

Conserver Uplizna au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas secouer.

Conserver les flacons à la verticale.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet d'Uplizna :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (<http://www.horizontherapeutics.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 844 380-7850.

Ce dépliant a été rédigé par Horizon Therapeutics Ireland DAC.

Dernière révision : 15 décembre 2023